

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—90067

⑤ Int. Cl.³

C 07 D 237/32

239/91

241/42

// A 61 K 31/505

識別記号

A A H

A B E

庁内整理番号

7431—4C

6670—4C

7431—4C

6617—4C

6617—4C

④ 公開 昭和56年(1981)7月21日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 新規複素環置換フェニル酢酸誘導体

① 特 願 昭54—165584

② 出 願 昭54(1979)12月21日

③ 発 明 者 越中栄一

勝山市旭町2丁目6—3

④ 発 明 者 小川信男

勝山市旭町2丁目6—5

⑤ 発 明 者 山岸輝里

勝山市旭町2丁目5—44

⑥ 発 明 者 加藤日出男

勝山市元町1丁目11—27

⑦ 出 願 人 北陸製薬株式会社

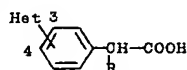
勝山市立川町1丁目3—14

明 細 書

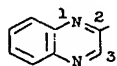
1. 発明の名称 新規複素環置換フェニル酢酸誘導体

2. 特許請求の範囲

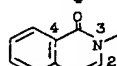
一般式



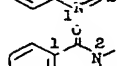
(式中、Rは水素原子もしくはメチル基を表わし、Hetはフェニル基の3位又は4位に結合している複素環基を表わし、複素環基としては下記のいずれかを表わす。



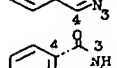
キノキサリン—2—イル



キノゾリン—4—オン—3—イル



フタラジン—1—オン—2—イル



キノゾリン—4—オン—2—イル)

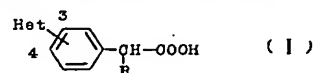
で示される新規な複素環置換フェニル酢酸誘導

体、およびその薬理学的に許容しうる塩類。

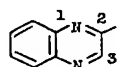
3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩類に関するものである。

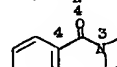
更に詳しく言えば、本発明は一般式 (I)



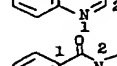
(式中、Rは水素原子もしくはメチル基を表わし、Hetはフェニル基の3位又は4位に結合している複素環基を表わし、複素環基としては下記のいずれかを表わす。



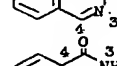
キノキサリン—2—イル



キノゾリン—4—オン—3—イル



フタラジン—1—オン—2—イル



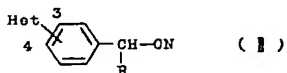
キノゾリン—4—オン—2—イル)

で示される新規な複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩類に関する。

これまで数多くの消炎鎮痛剤が開発研究されてきたが、薬効、副作用の点等になお種々の改善されべき問題が残されている。本願発明者等は消炎鎮痛作用の優れた医薬品を見いだすべく鋭意研究した結果、前記一般式(Ⅰ)で示される複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその塩類が優れた消炎鎮痛作用を有しており、医薬品として極めて有利であることを見出し本発明に到達した。

一般式(Ⅰ)で示される複素環置換フェニル酢酸誘導体は種々の方法により製造することができる。

本発明に係る化合物の製造方法の第一の様式によれば前記一般式(Ⅰ)の化合物は一般式(Ⅱ)

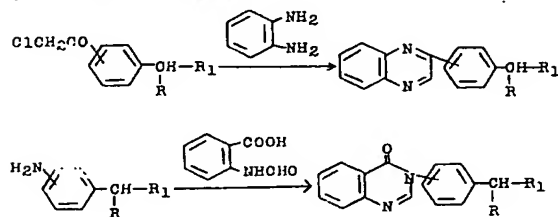


- 3 -

酸あるいは硫酸等を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液もしくは含水有機溶媒を用いて、加熱することにより、好ましくは $120 \sim 140^\circ$ で加熱することにより実施することができる。

前記一般式(Ⅰ)で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩類としては、アルカリ金属、たとえばナトリウム、カリウム、アルカリ土類金属、たとえばカルシウム、マグネシウム、又はアルミニウム等が挙げられる。

尚、本発明の出発原料である一般式(Ⅲ)で示されるニトリル化合物および一般式(Ⅳ)で示されるアミド化合物も又新規な化合物であり、以下の様にして製造される。



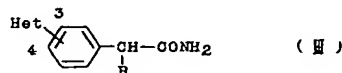
- 5 -

(式中、RおよびHetは前述と同意義を表わす。)

で示されるニトリル化合物を加水分解することによって製造される。

加水分解はそれ自体公知の方法で、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩酸あるいは硫酸等を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液もしくは含水有機溶媒を用いて、加熱することにより、好ましくは $120 \sim 140^\circ$ で加熱することにより実施することができる。

本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば前記一般式(Ⅰ)の化合物は一般式(Ⅴ)

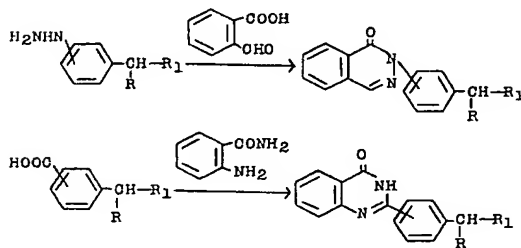


(式中、RおよびHetは前述と同意義を表わす。)

で示されるアミド化合物を加水分解することによって製造される。

加水分解は第一の様式の場合と同様、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩

- 4 -



(式中、Rは前述と同意義を、 R_1 はONあるいはONH₂を表わす。)

以下、本発明を実施例によって説明する。

実施例 /

4-(キノキサリン-2-イル)フェニル酢酸

4-(キノキサリン-2-イル)フェニルアセトニトリル0.22gに鹽塩酸6mlを加え、 $120 \sim 140^\circ$ で1時間加熱攪拌する。冷後水を加え、析出物を吸引ろ取して粗生成物0.2/gを得る。ジオキサン-水より再結晶して、融点 $238 \sim 240^\circ$ の淡黄色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_2$

- 6 -

理論値 C, 72.72; H, 4.58; N, 12.60

実験値 C, 72.55; H, 4.54; N, 12.33

実施例2

2-〔4-（キノキサリン-2-イル）フェニル〕プロピオン酸

2-〔4-（キノキサリン-2-イル）フェニル〕プロピオニトリル3.5gを用いて実施例1と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキササン-水より再結晶して、融点184〜189°の赤黄緑色針状品を得る。

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_2$

理論値 C, 73.37; H, 5.07; N, 12.07

実験値 C, 73.31; H, 5.30; N, 12.05

実施例3

4-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニル酢酸

4-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニルアセトニトリル1.7gに濃塩酸30mlを加え、120°で30分間加熱撹拌する。冷後水を加え、析出物を吸引濾取して粗生成物1.64

- 7 -

ル）フェニル〕プロピオン酸

2-〔4-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例3と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキササン-水より再結晶して、融点269〜270°の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_3$

理論値 C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52

実験値 C, 69.32; H, 4.74; N, 9.45

実施例6

2-〔3-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニル〕プロピオン酸

2-〔3-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例4と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキササン-水より再結晶して、融点213〜214°の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_3$

理論値 C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52

実験値 C, 69.59; H, 4.98; N, 9.36

- 8 -

gを得る。ジオキササンより再結晶して、融点284〜285°の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値 C, 68.57; H, 4.32; N, 9.99

実験値 C, 68.32; H, 4.23; N, 9.96

実施例4

3-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニル酢酸

3-（キノゾリン-4-オン-3-イル）フェニルアセトニトリル2.4gに濃塩酸30mlを加え、120°で50分間加熱撹拌する。冷後水を加え、更に水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱酸性とし、析出物を吸引濾取して粗生成物2.3gを得る。ジオキササン-水より再結晶して、融点221〜222°の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値 C, 68.57; H, 4.32; N, 9.99

実験値 C, 68.43; H, 4.35; N, 9.89

実施例5

2-〔4-（キノゾリン-4-オン-3-イ

- 8 -

実施例7

4-（フタラジン-1-オン-2-イル）フェニル酢酸

4-（フタラジン-1-オン-2-イル）フェニルアセトニトリル6.35gに濃塩酸200mlを加え、120〜140°で1時間加熱撹拌する。冷後水を加え、析出物を吸引濾取して粗生成物4.8gを得る。エタノールより再結晶して、融点213〜214°の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値 C, 68.57; H, 4.32; N, 9.99

実験値 C, 68.52; H, 4.37; N, 9.79

実施例8

3-（フタラジン-1-オン-2-イル）フェニル酢酸

3-（フタラジン-1-オン-2-イル）フェニルアセトニトリルを用いて実施例7と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキササン-水より再結晶して、融点128〜129°の無色鱗片状品を得る。

- 10 -

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$ 理論値 $O, 68.57; H, 4.32; N, 9.99$ 実験値 $O, 68.68; H, 4.55; N, 9.88$

実施例 9

2-〔4-(フクラジーン-4-オン-2-イル)フェニル〕プロピオン酸

2-〔4-(フタラジーン-4-オン-2-イル)フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例 7 と同様処理し、得られた粗生成物をジオキサソーン水より再結晶して、融点 $81 \sim 82^\circ$ の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_3$ 理論値 $O, 69.38; H, 4.79; N, 9.52$ 実験値 $O, 69.40; H, 4.83; N, 9.30$

実施例 10

2-〔3-(フタラジーン-4-オン-2-イル)フェニル〕プロピオン酸

2-〔3-(フタラジーン-4-オン-2-イル)フェニル〕プロピオニトリル $0.83g$ に濃塩酸 $20ml$ を加え、 $120 \sim 140^\circ$ で 1 時間

-11-

フェニル酢酸

3-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニルアセトニトリルを用いて実施例 11 と同様処理し、得られた粗生成物をジオキサソーン水より再結晶して、融点 $249 \sim 251^\circ$ の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$ 理論値 $O, 68.57; H, 4.32; N, 9.99$ 実験値 $O, 68.61; H, 4.28; N, 9.89$

実施例 13

3-(キノキサリン-2-イル)フェニル酢酸

3-(キノキサリン-2-イル)フェニルアセトアミド $0.84g$ に濃塩酸 $30ml$ を加え、 $130 \sim 140^\circ$ で 1.5 時間加熱撹拌する。冷後、水を加え、析出物を吸引濾取して粗生成物 $0.79g$ を得る。ジオキサソーン水より再結晶して、融点 $82 \sim 84^\circ$ の淡橙色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_2$

-13-

加熱撹拌。冷後、水酸化ナトリウム水溶液にて弱酸性とし、クロロホルム抽出。クロロホルム層は水洗、脱水。溶媒を留去して、淡黄色粘稠物 $0.85g$ を得る。

Mass $m/e : 294(M^+), 250, 249$

実施例 11

4-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニル酢酸

4-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニルアセトニトリル $2.0g$ に濃塩酸 $30ml$ を加え、 $120 \sim 140^\circ$ で 30 分間加熱撹拌する。冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 3 とし、析出物を吸引濾取して粗生成物 $2.0g$ を得る。ジオキサソーン水より再結晶して、融点 $288 \sim 290^\circ$ の無色針状品を得る。

元素分析値 $C_{16}H_{12}N_2O_3$ 理論値 $O, 68.57; H, 4.32; N, 9.99$ 実験値 $O, 68.29; H, 4.37; N, 9.74$

実施例 12

3-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニル酢酸

-12-

理論値 $O, 72.72; H, 4.58; N, 10.60$ 実験値 $O, 72.45; H, 4.44; N, 10.50$